7

Abdruck aus dem
Centralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie.
Herausgegeben von Prof. Dr. E. Ziegler in Freiburg i. B.
Redigirt von Prof. Dr. C. v. Kahlden in Freiburg i. B.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.
VI. Band. 1895.

Ueber eine eigenthümliche Form des Ovarialcarcinoms.

Von C. v. Kahlden.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Insitut der Universität Freiburg.)

Mit 1 Figur im Text.

Nach Olshausen[1]) erscheint das Ovarialcarcinom in den verschiedensten Formen, als medullares Carcinom, als Scirrhus, als Gallertcarcinom und nicht selten in der papillären Form. Unter 63 Fällen waren 33 doppelseitig.

Das Medullarcarcinom kommt am häufigsten vor; es tritt diffus auf und occupirt den ganzen Eierstock gleichmässig. „Es findet eine carcinomatöse Entartung des ganzen Stroma statt, in welchem sich anfangs noch Parenchymtheile nachweislich intact erhalten, bis schliesslich alle

1) Billroth-Lücke, Handbuch der Frauenkrankheiten, Bd. II, p. 690.

Follikel unter dem Druck der epithelialen Wucherungen zu Grunde gehen." Das papilläre Carcinom kommt auffallend häufig neben oder in einem proliferirenden Kystom vor.

Nach Winckel[1]) tritt das Ovarialcarcinom primär als Scirrhus, Medullar- und Gallertkrebs auf. Es ist oft doppelseitig. „Die mikroskopische Untersuchung ergiebt gewöhnlich glandulären Charakter, der Ausgangspunkt derselben ist, wie Waldeyer nachwies, wahrscheinlich meist das Epithel der Follikel oder Pflüger'schen Schläuche, mithin stehen diese Neubildungen den Kystomen sehr nahe." Der primäre Ovarialkrebs kommt oft bei jugendlichen Individuen, ja sogar bei Kindern zur Beobachtung. Zweifellos disponiren das Alter der Pubertät und die erste Zeit danach. Combinationen von Kystomen mit Carcinom können entweder gleichzeitig entstehen, indem ein Theil der Ovarialgeschwulst die eine oder andere Krebsform zeigt, der andere sich als Kystom erweist; oder in der Wand des Kystoms kommen secundäre Krebsnester zur Entwicklung, wobei alle Uebergänge von der Entwicklung typischer Drüsenschläuche zur atypischen Epithelwucherung nachzuweisen sind.

Auch Fehling[2]) betont das häufige doppelseitige Auftreten des Ovarialcarcinoms. „Das gehäufte Vorkommen in den vierziger und fünfziger Jahren schliesst ein Auftreten bei jugendlichen Personen nicht aus." Die primären Carcinome des Eierstocks finden sich in zwei Hauptformen:

a) Die diffuse carcinomatöse Infiltration mit dem Ausgangspunkt vom Epithel der Follikel oder der Pflüger'schen Schläuche. Diese Geschwülste bewahren lange die äussere Form des Ovariums, die Oberfläche wird aber frühzeitig uneben, höckerig.

Je nach dem Vorwiegen der Gewebsbestandtheile kann man von einem Scirrhus, Medullar- oder Gallertkrebs sprechen.

b) Eine zweite Form des primären Krebses geht vom Keimepithel des Ovariums aus, indem sich von diesem direct in die Bauchhöhle dentritische Wucherungen entwickeln, welche Cylinderepithel tragen und innerhalb des vermehrten Bindegewebes alveolären Bau der gewucherten Epithelien zeigen. Diese Form hat grosse Neigung, frühzeitig das Peritoneum der Nachbarschaft zu inficiren. Durch Abbröckeln kleiner Theile können auch Implantationen an entfernteren Stellen des Peritoneums entstehen.

Hofmeier[3]) bezeichnet das primäre Ovarialcarcinom, wenn man von den carcinomatösen Entartungen der Kystome absieht, als selten. Es befällt dann aber häufig beide Eierstöcke. Vom Lebensalter ist es ziemlich unabhängig und kann selbst vor der Pubertät schon auftreten. Es kommt in zwei Formen vor: Einmal kann es auftreten als diffuse Infiltration des Stroma, sodass der ganze Eierstock in eine vom Bauchfell überzogene Krebsmasse verwandelt ist, die annähernd die Gestalt eines Eierstocks beibehalten hat. Seltener bilden sich in dem Eierstock ein oder mehrere Knoten, sodass derselbe in eine höckerige Geschwulst verwandelt wird.

---

1) Lehrbuch der Frauenkrankheiten. 2. Auflage, 1890, p. 693 ff.
2) Lehrbuch der Frauenkrankheiten. Stuttgart 1893, p. 493.
3) Die Krankheiten der weiblichen Geschlechtsorgane. 11. Auflage, 1893, p. 511.

Die zweite Form geht von der Oberfläche des Ovarium als eine mit Cylinderepithel versehene blumenkohlartige, papilläre Wucherung aus. Wenn dieselbe auch zunächst — histologisch betrachtet — noch als gutartig anzusehen ist, so kommt es doch schon bald zur Infection des Peritoneum mit kleinen papillären Wucherungen, die bald entschieden carcinomatös werden können.

Ganz ähnlich drückt sich Martin[1]) aus.

Fritsch[2]) geht bei der Besprechung der epithelialen Neubildungen des Eierstocks näher auf die Genese im Allgemeinen ein. „Bei der Geschwulstbildung ist die Frage, ob der fertige Follikel zur Geschwulst degenerirt, ob eine abgeschnürte Partie eines Pflüger'schen Schlauches zu einer Geschwulst wird, oder ob in pathologischer Weise schon erkranktes Oberflächenepithel nach unten wächst, wie es an anderen Orten, z. B. bei Carcinom, die Regel ist."

Zu diesen Hypothesen ist zu sagen: „Es ist von Pfannenstiel zunächst für die Flimmerepithelcysten bewiesen, dass das physiologische Oberflächenepithel, das Keimepithel, sich in pathologisches Flimmerepithel verwandeln, dass dieses Flimmerepithel in die Tiefe wachsen und hier Cysten bilden kann." — „Unbewiesen ist, dass das Follikelepithel zu einer Neubildung sich umwandelt. Der Graaf'sche Follikel ist etwas Fertiges, das wohl passiv eine Retentionscyste werden kann, in dem aber active Proliferationsvorgänge nicht mehr vorkommen.

Die Pflüger'schen Schläuche sind fötale Gebilde und kommen später nicht mehr vor, sie fallen also für die Entstehung der meist an das klimacterische Alter gebundenen, jedenfalls aber postfötalen Geschwülste ausser Betracht. Es bleibt deshalb die dritte Annahme übrig, dass die Geschwülste vom Keimepithel sich bilden. Allerdings ist zu erwähnen, dass Schottländer atypische Primordialfollikel gefunden haben will, es sollen sich 2 oder 3 Eizellen vom Eiballen absondern.

In ähnlicher Weise, wie es Pfannenstiel für die Flimmerepithelcysten nachwies, ist auch die Entstehung der übrigen epithelialen Geschwülste des Ovariums zu denken, und wir werden wohl nicht irren, wenn wir als einheitliches Gesetz aufstellen: „Alle epithelialen Geschwülste der Ovarien entstehen aus dem Oberflächen- bezw. Keimepithel."

Die Carcinome sind nach Fritsch Adenocarcinome, welche rasch wachsen und häufig recidiviren. Das Epithel ist im Gegensatz zu den gutartigen Tumoren mehrschichtig, es wird atypisch und wuchert in die Tiefe. So kommt das papillomatöse Oberflächencarcinom zu Stande, welches vom Keimepithel ausgeht. Ausserdem giebt es noch zwei andere Arten. Einmal der diffuse parenchymatöse Krebs, welcher das Ovarium vergrössert, ihm aber seine Form lässt und als Medullar- oder Gallertkrebs oder Combination dieser beiden Formen auftritt; zweitens ein Krebs, der das Ovarium gleichsam aufzehrt und eine kleinhöckerige, schnell atypisch in die Umgebung wachsende Geschwulst darstellt. Dabei wird das ganze Becken wie mit einem harten Exsudat von dem Carcinom erfüllt, ohne das irgendwie eine typische Form eines Tumors entstände.

---

1) Pathologie und Therapie der Frauenkrankheiten. 3. Auflage, 1893, p. 468.
2) Die Krankheiten der Frauen. 6. Auflage, 1894, p. 416 und p. 423.

Stratz[1]) schildert den Anfang der Adenokystombildung, d. h. dasjenige Stadium, wo die Cystenbildung in den Geschwülsten noch nicht im Vordergrunde steht, folgendermaassen: „Beim Follikelepithel spielt sich der Vorgang in der Weise ab, dass erst die dem Stroma zunächst liegenden Zellen sich mehr regelmässig gruppiren und den Charakter des Cylinderepithels annehmen: die oberen Zellen der Granulosa werden kleiner, an einzelnen Stellen fehlen sie schliesslich völlig und die Wand ist mit einschichtigem Cylinderepithel bedeckt. Die Form des Follikels wird eine mehr unregelmässige, schliesslich werden auch hier einige Processe von dem sie umwuchernden Bindegewebe abgeschnürt. Diese abgeschnürten Partieen formen wieder Ausläufer, bis schliesslich neben und um den Follikel sich ein Conglomerat von Drüsenschläuchen gebildet hat.“

Bezüglich der Carcinome deckt sich die Darstellung von Stratz mit der von Schröder-Hofmeier gegebenen.

Diesen Ansichten der gynäkologischen Fachwerke seien hier noch einige Bemerkungen aus den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie angefügt:

Birch-Hirschfeld[2]) ist geneigt, die glandulären Ovarialkystome eher von den Pflüger'schen Schläuchen wie von dem Epithel der fertig gebildeten Graaf'schen Follikel abzuleiten. Auch für die Carcinome, die, abgesehen von der Combination mit Kystomen, als Scirrhus, Medullar- und Gallertkrebs auftreten können, muss als Ausgangspunkt das Epithel der Follikel oder der Pflüger'schen Schläuche angenommen werden, ohne dass jedoch B.-H. sich für die eine oder andere Ausgangsform entscheidet.

Nach Ziegler[3]) können die Carcinome des Ovariums in jedem Alter, auch bei jugendlichen Individuen auftreten, sie gehören theils den derben, theils den weichen Formen an und enthalten zuweilen Krebszellennester, welche mit Eifollikeln eine gewisse Aehnlichkeit haben. In seltenen Fällen kann das Stroma myxomatös werden, wobei dasselbe aufquillt und die Krebszellenherde zu Strängen zusammenschiebt, welche den Tumoren ein sehr eigenartiges Aussehen verleihen. Die Follikel gehen frühzeitig zu Grunde, doch kann der Tumor vereinzelte Cysten enthalten, welche wahrscheinlich vor der Entstehung des Krebses vorhanden waren und sich bei dem Wachsthum mit vergrösserten.

Orth[4]) giebt an, dass die Ovarialkrebse theils scirrhös, theils medullar sind, und dass ihre Zellen theils noch von cylindrischem Charakter, theils unregelmässig gestaltet sind. Der Ausgangspunkt kann sowohl in dem Keimepithel der Oberfläche wie in dem Follikelepithel liegen.

Diesem kurzen Resumé aus den gynäkologischen Fachwerken und den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie möchte ich hier kurz die histologische Beschreibung eines Ovarialtumors anreihen, der in vieler Hinsicht von den bisherigen Beschreibungen wesentlich differirt.

Die doppeltfaustgrosse, an der Oberfläche glatte Geschwulst wurde

---

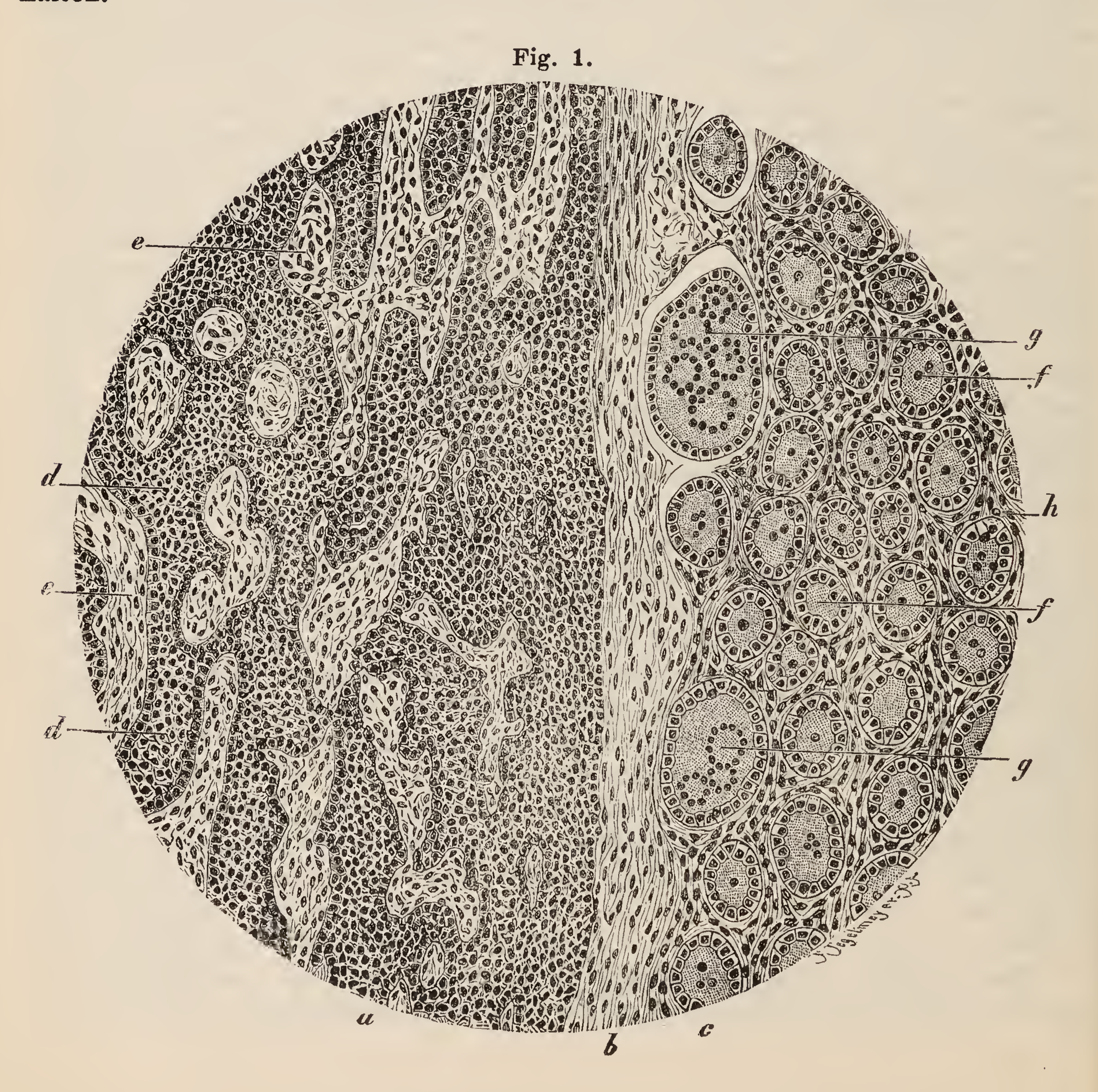
1) Die Geschwülste der Eierstöcke. Berlin 1894.
2) Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. II, 1887, p. 747 u. 751.
3) Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie, 7. Auflage, 1892, p. 839.
4) Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. II, 1893, p. 573.

bei einem jungen Mädchen durch die Laparotomie entfernt, doch stehen mir nähere Angaben aus der Krankengeschichte nicht zur Verfügung.

Die mikroskopische Untersuchung wurde zunächst an einem unter der erheblich verbreiterten bindegewebigen Kapsel des Tumors gelegenen Stück vorgenommen. Die Kapsel besteht aus einem derben, äusserst dicht gefügten Bindegewebe, welches spärlich schmale, längliche Kerne enthält, dasselbe ist nur mässig gefässreich. Eine epitheliale Bedeckung weist es nicht auf. Es sind aber auch nirgends in demselben eingeschlossene Einsenkungen von Epithel zu erkennen. Das unter der Kapsel gelegene Tumorgewebe ist zusammengesetzt aus dicht aneinander gelagerten kleinen rundlichen Bildungen. Die einfachsten und kleinsten derselben haben etwa die Grösse eines Primordialfollikels (cf. Fig. 1 *f*). Sie besitzen aber auch sonst die grösste Aehnlichkeit mit einem kleinen Follikel, denn sie bestehen aus einer Umsäumung von kurzen kubischen Epithelzellen, welche eine mit Eosin stark röthlich gefärbte Protoplasmascheibe einschliessen. Bei den kleinsten dieser follikelartigen Bildungen schliesst diese Protoplasmascheibe einen einzelnen, ziemlich genau in der Mitte gelegenen Kern ein, der eine kurz-ovale Gestalt besitzt, und sich blasser färbt wie die Kerne der epithelialen Umsäumungszellen. Sowie das follikelähnliche Gebilde etwas grösser wird und etwa die doppelte Grösse eines Primordialfollikels erreicht hat, treten dann im Innern der Protoplasmascheibe mehrere Kerne auf, zunächst 2—3, dann aber auch bei zunehmender Gröſse 5 und 6. Diese follikelähnlichen Gebilde liegen ganz dicht nebeneinander gedrängt, wie das auch aus der Figur (*c*) ersichtlich ist. Jedes einzelne Gebilde ist aber umgeben von einer eigenen bindegewebigen Membran, welche aus etwas faseriger Grundsubstanz und aus einer einfachen Lage von schmalen spindelförmigen Kernen besteht. Diese bindegewebige Umhüllung tritt überall deutlich hervor, weil sich bei der Härtung durch ungleichmässige Contraction das follikelähnliche Gebilde etwas von ihr abgehoben hat. Dann kommen auch noch grössere Gebilde zur Untersuchung, die etwa die 10 fache Grösse eines Primordialfollikels besitzen. Diese bestehen aus einer ebenfalls einfachen epithelialen Umhüllung und schliessen in ihrem Innern nun eine ganze Masse ganz ähnlicher follikelartiger Gebilde ein, wie sie eben als freiliegend beschrieben worden sind. In manchen Fällen ist jedes einzelne dieser eingeschlossenen follikelartigen Gebilde von den Nachbargebilden scharf abgegrenzt, sodass sich die epithelialen Umhüllungen der einzelnen kleinen Scheiben scharf voneinander abheben. Dann tritt aber oft eine Wucherung des Epithels dieser epithelialen Gebilde ein, sodass der ganze grosse Follikel mit Epithelzellen angefüllt erscheint. Die ursprüngliche Genese dieser Epithelwucherung aus kleinen eingeschlossenen follikelähnlichen Gebilden lässt sich aber auch jetzt noch ganz gut nachweisen, weil selbst bei starker Epithelwucherung die Protoplasmascheibe des ursprünglichen follikelähnlichen Gebildes lange erhalten bleibt. Auch in diesem Stadium ist die Epithelumhüllung, welche das grosse follikelähnliche Gebilde umschliesst, noch deutlich zu unterscheiden von dem gewucherten Inhalt. Schliesslich geht auch an einzelnen Stellen diese Structur verloren und man hat dann grosse Epithelzapfen vor sich, die ganz denen eines Carcinoms gleichen. Ausserdem kommt aber noch ein anderes Verhältniss zur Beobachtung. Es fängt die Wand der kleineren follikelähnlichen Gebilde, wenn dasselbe die 3—5 fache Grösse eines Primordialfollikels erreicht hat, an, nach aussen zu wuchern und schmale, solide, epitheliale Fortsätze auszusenden. Diese Fort-

sätze trennen sich sehr bald von dem Muttergebilde und wuchern als schmale, längliche solide Epithelstränge in das benachbarte Bindegewebe. Dieses letztere vermehrt sich ebenfalls und liefert für sie Epithelstränge ein bindegewebiges Stroma, sodass hier das typische Bild des Carcinoms entsteht. Dadurch, dass diese Epithelstränge auch in weiter Entfernung vom Mutterboden vielfach noch annähernd die ursprüngliche Form schmaler cylinderartiger Massen bewahren und dementsprechend auch durch ziemlich gleichmässig breite Bindegewebszüge voneinander getrennt sind, erhält dieser carcinomatöse Theil des Tumors oft das Aussehen eines papillären Carcinoms. Häufig besitzt er auch Aehnlichkeit mit einem sogen. Cylindrom. Das eben beschriebene Verhalten des Tumors kehrt in allen seinen Theilen gleichmässig wieder. Grössere Abschnitte desselben sind, wie das auch in der Figur ersichtlich ist, durch breitere bindegewebige Septen voneinander getrennt. Der Gehalt an Blutgefässen ist im Ganzen ein geringer. Die Wand der Gefässe ist durchweg sehr zart und dünn. Ein Unterschied besteht nur insofern zwischen den von verschiedenen Stellen des Tumors untersuchten Stücken, als in einzelnen derselben innerhalb des carcinomatösen Theils ziemlich ausgedehnte Nekrosen vorhanden sind, welche in jeder Beziehung sich wie die überhaupt in Carcinomen vorkommenden Nekrosen verhalten.

Fig. 1.



In der vorstehenden Figur wird der adenomatöse Theil des Tumors (*c*) durch ein bindegewebiges Septum (*b*) von dem carcinomatösen Theil (*a*) getrennt. *f* kleine, *g* grössere follikelartige Gebilde mit secundären Einschlüssen, *d* epitheliale Nester, *e* Stroma des carcinomatösen, *h* Stroma des adenomatösen Theils.

Vergleicht man die histologische Beschaffenheit des Tumors mit den Angaben, die oben kurz aus der Literatur recapitulirt sind, so wird man ohne weiteres zu der Ansicht kommen, dass die hier beschriebene Geschwulst einen bis jetzt nicht beobachteten Bau aufweist. Die bisherigen Ansichten über den Ursprung der Ovarialcarcinome sind verschiedene. Ein Theil der Autoren leitet dieselben ausschliesslich von Einsenkungen des Keimepithels ab und namentlich Fritsch hat sich sehr entschieden gegen die Möglichkeit einer Entstehung aus dem Epithel der Graaf'schen Follikel ausgesprochen. Diese Ansicht ist auch insofern vollständig berechtigt, als diejenigen Autoren, welche die Möglichkeit einer Entstehung aus dem Epithel der Graaf'schen Follikel zugeben, den strikten histologischen Beweis für diese Ansicht nicht erbracht haben. Für den vorliegenden Fall lässt sich aber die Entstehung des Tumors aus Einsenkungen des Keimepithels mit ziemlicher Sicherheit ausschliessen; denn wenn auch das Keimepithel selbst nicht erhalten war, so hätte man doch diese Einsenkungen an der einen oder anderen Stelle in der verbreiterten Kapsel auffinden müssen. Das war aber nicht der Fall, vielmehr grenzte sich an allen Stellen, die zur Untersuchung kamen, das zellarme Kapselgewebe scharf von dem Geschwulstgewebe ab.

Es handelt sich aber auch, wie die histologische Beschreibung zeigt, in dem vorliegenden Falle nicht um eine directe Entstehung des Carcinoms aus Follikelepithel, sondern es fand zunächst eine excessive Neubildung von kleinen rundlichen Gebilden statt, die durch das Verhalten ihrer Epithelumsäumung, durch die eingeschlossene kernhaltige Protoplasmascheibe und durch das Vorhandensein einer Membrana propria die grösste Aehnlichkeit mit echten Primordialfollikeln gewannen. Diese Aehnlichkeit erstreckt sich auch auf den Inhalt des Follikels. Denn wenn auch die eingeschlossene kernhaltige Protoplasmascheibe nicht mit einer Eizelle identificirt werden kann, so ist sie einer solchen doch, abgesehen von ihrer Form, auch ähnlich durch die Differenzirung gegenüber dem umgebenden Epithel, welche ziemlich lange erhalten bleibt. Es würde also dieser Theil der Geschwulst das bis jetzt noch nicht bekannte Adenom der Graaf'schen Follikel darstellen, welches durch seine ganze Structur, vor allem aber durch die vollständig mangelnde Neigung zur Cystenbildung einen Gegensatz darstellt zum Adenokystom, welches man der Kürze halber vielfach in den Lehrbüchern auch einfach als Adeuom bezeichnet findet. Der Uebergang in Carcinom vollzog sich auf zwei verschiedene Weisen: In dem einen Falle dadurch, dass die follikelähnlichen Gebilde sich zunächst vergrösserten, dass dann im Innern der Protoplasmascheiben mehrere Kerne auftraten, dass sich weiterhin aus diesen wieder neue encystirte follikelähnliche Gebilde differenzirten. Erst die Wand dieser encystirten Follikel gerieth in Wucherung, füllte dann das grosse follikelähnliche Gebilde vollständig mit epithelialen Zellen aus und indem schliesslich die Umhüllungsmembran des grossen follikelähnlichen Gebildes in der Zellwucherung verschwand, ging die typische Structur der Ge-

schwulst in die atypische des Carcinoms über. Der zweite Bildungsmodus der carcinomatösen Theile des Tumors war der räumlich überwiegende in der Geschwulst. Die carcinomatöse Structur kam hier dadurch zu Stande, dass direct von den kleinen follikelähnlichen Gebilden solide Zellwucherungen nach aussen vorsprossten. Diese trennten sich sehr bald von dem Muttergebilde, wucherten selbständig weiter und hierdurch, sowie durch die gleichzeitige Wucherung des Bindegewebes, welches das Stroma lieferte, entstand das Bild des Carcinoms. Die Gleichmässigkeit, die sowohl die Wucherung des Epithels wie die des bindegewebigen Stromas beibehielten, brachte es mit sich, dass der Bau dieses carcinomatösen Theiles der Geschwulst Aehnlichkeit mit einem papillären Carcinom oder auch mit einem Cylindrom erhielt.
